

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48582 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00974 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Februar 2000 (08.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 06 978.6 19. Februar 1999 (19.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schlossgarten 10, D-56170 Bendorf (DE). HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). HOFFMANN, Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, D-56566 Neuwied (DE). OPITZ, Klaus [DE/DE]; Görlitzer Strasse 102, D-48157 Münster (DE). (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DESOXYPEGANINE FOR THE TREATMENT OF DRUG DEPENDENCE (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND DESOXYPEGANIN ZUR BEHANDLUNG DER DROGENABHÄNGIGKEIT (57) Abstract Desoxypeganine and its pharmaceutically acceptable acid addition salts can be used in the treatment of drug addiction or drug dependence. Said substances are administered preferably in a continuous and controlled manner. The pharmaceutical administration form enables controlled release, e.g. for oral, transdermal or another route of parenteral administration. (57) Zusammenfassung Desoxypeganin und/oder seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können zur Behandlung von Drogensucht oder Drogenabhängigkeit verwendet werden. Diese Substanzen werden vorzugsweise in einer kontinuierlichen und kontrollierten Weise verabreicht. Die pharmazeutische Darreichungsform ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung für z.B. orale, transdermale oder auf anderem Wege parenterale Verabreichung.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Desoxypeganin zur Behandlung der Drogenabhängigkeit.

Beschreibung

5

Desoxypeganin und / oder seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können zur Behandlung von Drogenabhängigkeit verwendet werden. Diese Substanzen werden in einer kontrollierten Weise verabreicht, vorzugsweise in einer kontinuierlichen. Die pharmazeutische Darreichungsform ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung für z. B. orale, transdermale oder auf anderem Wege parenterale Verabreichung.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Desoxypeganin sowie seiner pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze zur Behandlung von Drogenabhängigkeit und / oder Drogensucht. Diese Verbindungen werden aus entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen, die z. B. oral, transdermal oder anderweitig parenteral verabreicht werden, z. B. kontinuierlich oder anderweitig kontrolliert freigesetzt. Solche Darreichungsformen können auch die subkutane, sublinguale oder intramuskuläre Verabreichung ermöglichen. Schließlich ist auch die Verabreichung als Implantat möglich. Der Begriff parenteral umfasst aber auch andere Anwendungsformen, ausser der oralen, also z. B. auch die rektale, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale und nasale Anwendung.

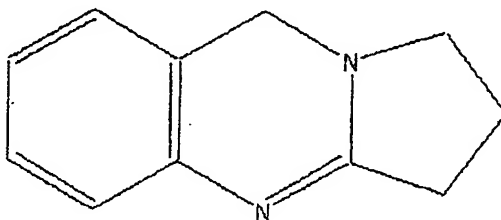
25

Desoxypeganin oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder eine Mischung aus Base und Salz dient zur Substitutionstherapie von Drogensüchtigen wie z. B. Opiatsüchtigen, beispielsweise Heroinsüchtigen oder Cocainsüchtigen.

30

Desoxypeganin ist in der ehemaligen Sowjetunion zwar ausführlich untersucht und seine pharmakologischen Wirkungen intensiv erforscht worden, die erfindungsgemässe Verwendung einer desoxypeganin-haltigen Formulierung zur Behandlung von Drogensucht und / oder

5 Drogenabhängigkeit wurde aber bisher nicht beschrieben.



Bei Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) handelt es

10 sich um ein Alkaloid der Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$ mit obiger Struktur, das in Pflanzen aus der Familie Zygophyllaceae enthalten ist. Als Säureadditionssalz (Hydrochlorid) ist es kommerziell erhältlich.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypeganin

15 zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe, steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin und dem Neostigmin nahe, zeichnet sich jedoch durch besondere spezifische Eigenschaften aus. Desoxypeganin hemmt nämlich nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern auch die Monoaminoxidase. Dieser Vorteil wiegt seine auf die Gewichtseinheit

20 bezogene etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung (im Vergleich zu Physostigmin) auf.

Im Gegensatz zu Neostigmin überwindet Desoxypeganin die

Bluthirnschranke und antagonisiert die cerebralen Wirkungen cholinerg

25 Gifte. Die Gewinnung des Desoxypeganin erfolgt durch Isolierung aus der Steppenraute (Peganum harmala) oder durch Synthese.

Arzneiformen, die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen, sind im Stand der Technik bereits bekannt. Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher Formulierungen kann oral, transdermal oder
5 anderweitig parenteral erfolgen. In derartigen Arzneimitteln kann das Desoxypeganin als solches oder in Form pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze vorliegen z. B. als Hydrohalogenid, insbesondere -chlorid oder -bromid, oder als Salz einer anderen pharmazeutisch annehmbaren Säure, z. B. als Citrat, Tartrat, Acetat. Diese Mittel enthalten
10 ferner in der Regel Hilfsstoffe, wie Trägerstoffe, Fließverbesserer, Lösungsmittel und Öle, deren Art und Menge je nach Darbietungsform schwankt. Im allgemeinen liegt der Gehalt an Wirkstoff im Arzneimittel, berechnet als freies Desoxypeganin, zwischen 0,1 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2 und 15 Gew.-%.

15 Der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch wird durch die entsprechende pharmazeutische Formulierung über einen längeren Zeitraum abgegeben, z. B. für etwa 12, 16, 24, oder 72 Stunden. Bei speziellen Darreichungsformen kann sich der Wirkstoffabgabezeitraum auch über mehr als 3 Tage
20 erstrecken.

Prinzipiell ist eine transdermale Gabe von Desoxypeganin und seinen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen einer oralen oder parenteralen Applikation vorzuziehen. Es ist klar, dass ein transdermales
25 therapeutisches System (TTS) eine stark erhöhte Sicherheit in Bezug auf die missbräuchliche Anwendung bietet. So ist eine Extraktion des Wirkstoffs aus der TTS-Matrix ohne fachmännische Kenntnisse nicht möglich. Damit stellt eine missbräuchliche parenterale Applikation durch einen Süchtigen zur Suchtbefriedigung eine wesentlich geringere Gefahr dar, als sie
30 beispielsweise bei einer oral anzuwendenden Lösung gegeben wäre. Eine Therapie mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems kann ohne direkte Aufsicht bzw. ohne den Arzt durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil

ist die direkte Kontrolle der abgegebenen Dosis über die Freisetzungsfläche. Bei einer Entzugstherapie lassen sich die notwendigen Dosen in einfacher Weise auf die jeweiligen Bedürfnisse des Süchtigen abstimmen. Daneben sind die bekannten Vorteile einer transdermalen Applikation gegeben, und

5 zwar:

- Vermeidung der bei oraler Anwendung erforderlichen hohen Arzneistoffdosis, die dem First-Pass-Effekt Rechnung zu tragen hat, sowie
- besser steuerbare Blutspiegel.

10

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit

15 oder Drogensucht mit

- einer selbstklebenden schichtförmigen Matrix mit einem Gehalt an Wirkstoff(en) gelöst, wobei an oder auf der einen Seite der Matrix
- eine Abdeckfolie (backing liner) und an oder auf der anderen
- 20 Seite der Matrix
- eine Abziehfolie (release liner) vorgesehen ist.

20

Gegebenenfalls kann die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe auch durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die

25 Verabreichung von Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit und / oder Drogensucht mit einer äusseren Abdeckschicht, einem Reservoir für den Wirkstoff, einem Klebeelement für den Hautkontakt des Pflasters und einer entfernbaren Schutzschicht verwendet werden, wobei das Reservoir

30 gegebenenfalls neben dem Wirkstoff Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und / oder andere übliche Hilfsstoffe enthält.

30

Das erfindungsgemässe transdermale therapeutische System kann durch einen Gehalt von 0,1 bis 50 Gew.-% Desoxypeganin, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-% Desoxypeganin auf Basis der Matrix oder des Reservoirs des applikationsfähigen Pflasters gekennzeichnet sein. Besonders bevorzugt ist
5 ein Gehalt an 5 bis 20 Gew.-% Desoxypeganin.

Die Abdeckfolie des erfindungsgemässen transdermalen therapeutischen Systems kann aus Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan, jeweils gegebenenfalls metallisiert, und die Abziehfolie aus Polyester,
10 Polypropylen oder beschichtetem Papier bestehen.

Für die Matrix eines erfindungsgemässen transdermalen therapeutischen Systems kommen Druckhaftkleber oder Haftschnelzkleber auf Basis von Polyacrylat, Polyisobutylen, Silikon, Styrol/Butadien Copolymerisat oder
15 Styrol/Isopren-Copolymerisat in Frage.

Das erfindungsgemässe transdermale therapeutische System kann durch eine semipermeable Membran gekennzeichnet sein, insbesondere eine die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung steuernde Membran. Die Membran
20 kann auf Basis von Silikon, Polypropylen, Ethylen-Vinylacetat oder Polyvinylacetat vorgesehen werden.

Bei dem erfindungsgemässen transdermalen therapeutischen System kann das Klebeelement in Form einer das Reservoir (sofern keine Membran vorgesehen ist) oder in Form einer die Membran vollständig oder nur an ihrer
25 Peripherie ringförmig abdeckenden Schicht vorgesehen sein. Für das Klebelement kann ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikon- oder Acrylatbasis verwendet werden.

30 Durch die Verabreichung von Desoxypeganin sowie seinen pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen oder einem Gemisch von Base und Salz werden die Symptome der Drogenabhängigkeit und / oder Drogensucht,

insbesondere die physischen, aber auch die psychischen
Entzugsserscheinungen verringert bzw. ausgeschaltet.

Das Verfahren zur Behandlung der psychischen und / oder physischen
5 Entzugssymptome von Drogensucht und / oder Drogenabhängigkeit umfasst
das Verabreichen einer wirksamen Menge von Desoxypeganin und / oder
eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Desoxypeganin an eine
Person, die unter den besagten Entzugssymptomen leidet. Vorzugsweise
wird in diesem Verfahren der Wirkstoff in Form einer Darreichungsform mit
10 verzögerter Freisetzung dieses Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs verwendet.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Desoxypeganin und / oder eines
pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Desoxypeganin zur Herstellung
einer Darreichungsform (Arzneimittels) mit verzögerter Freisetzung dieses
15 Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs für die Behandlung der psychischen und /
oder physischen Entzugssymptome von Drogensucht und / oder
Drogenabhängigkeit.

Patentansprüche

1. Verwendung von Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch
verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur
5 Behandlung von Drogensucht und / oder Drogenabhängigkeit.
2. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform zur
Behandlung von Drogensucht und / oder Drogenabhängigkeit, dadurch
gekennzeichnet, dass eine wirksame Menge Desoxypeganin und / oder
eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze in fester
10 Form oder in Lösung oder als Dispersion in einem anorganischen oder
organischen Medium in die Formulierung eingebracht wird, wobei übliche
Zusatzstoffe zugesetzt werden können.
3. Verfahren zur Behandlung von Drogensucht und / oder
Drogenabhängigkeit, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin und /
15 oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze in
kontrollierter und kontinuierlicher Weise an einen drogensüchtigen und /
oder drogenabhängigen Patienten verabreicht wird.

THIS PAGE LEFT BLANK